



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

(12) **Offenlegungsschrift**  
(10) **DE 44 25 950 A 1**

(51) Int. Cl. 6:  
**A 61 K 31/44**  
A 61 K 31/445  
A 61 K 31/415

(21) Aktenzeichen: P 44 25 950.6  
(22) Anmeldetag: 21. 7. 94  
(43) Offenlegungstag: 25. 1. 96

DE 44 25 950 A 1

(71) Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:  
Hübsch, Walter, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Dressel,  
Jürgen, Dr., 42477 Radewormwald, DE; Fey, Peter,  
Dr., 42111 Wuppertal, DE; Hanko, Rudolf, Dr., 40237  
Düsseldorf, DE; Krämer, Thomas, Dr., 42111  
Wuppertal, DE; Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal,  
DE; Müller-Gliemann, Matthias, Dr., 42697 Solingen,  
DE; Beuck, Martin, Dr., 40699 Erkrath, DE; Kazda,  
Stanislav, Prof., 42115 Wuppertal, DE; Knorr,  
Andreas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Stasch,  
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Wohlfeil,  
Stefan, Dr., 40724 Hilden, DE; Yalkinoglu, Özkan, Dr.,  
42115 Wuppertal, DE; Denzer, Dirk, Dr., 42115  
Wuppertal, DE; Zaiss, Siegfried, Dr., 42115  
Wuppertal, DE; Hirth-Dietrich, Claudia, Dr., 42115  
Wuppertal, DE

(54) Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten  
Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen  
sowie Benzimidazolen zur Behandlung von Glaukom, diabe-  
tischer Retinopathie sowie zur Bewegungssteigerung der  
intraokularen Netzhautflüssigkeit.

DE 44 25 950 A 1

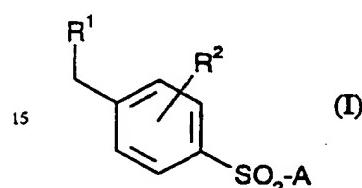
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen als Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazole und Imidazopyridine eine blutdrucksenkende und antiatherosklerose Wirkung besitzen [vgl. DOS 42 06 041.9, DOS 42 06 042.7, DOS 42 06 043.5]. Außerdem sind aus der PCT WO 92 034 23 A1 Benzimidazole als PAF-Antagonisten bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole der allgemeinen Formel (I),

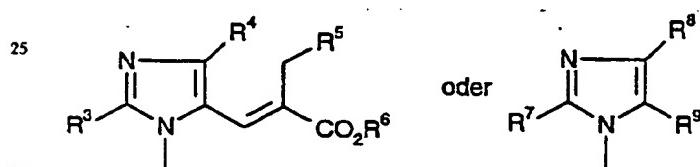
10



20

in welcher  
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

25



30

steht, worin  
R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35

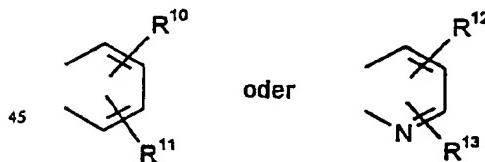
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R<sup>5</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

40

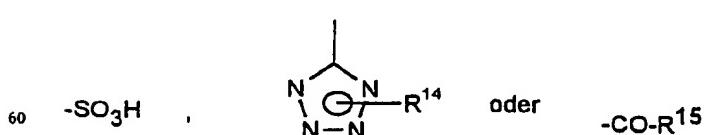


bilden, worin

50 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,

A für einen über das Stickstoffatom gebundenen 3 bis 8gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit bis zu 2 weiteren Heteroatomen aus der Reihe S, N und/Oder O steht, der gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

55



substituiert ist, worin

60 R<sup>14</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl bedeutet, und

R<sup>15</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, oder Hydroxy, Phenoxy oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet, worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

und deren Salze und Semisalze,

überraschenderweise geeignet sind zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

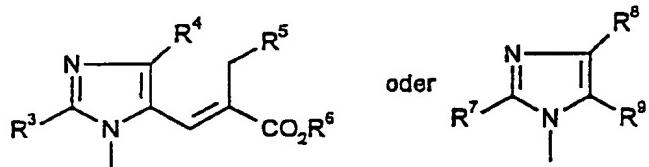
Ein über das Stickstoffatom gebundener, 3- bis 8gliedriger gesättigter Heterocyclus, der außerdem als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann, steht bevorzugt für Azetidinyl, Piperidyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidyl und Pyrrolidinyl.

Bevorzugt geeignet sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

5

10



15

steht, worin

R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

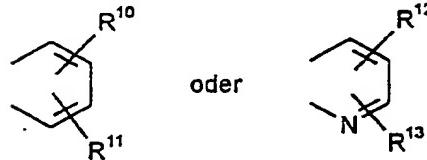
R<sup>5</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

20

25



30

35

bilden, worin

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel —CO—R<sup>15</sup> substituiert sind, worin

R<sup>15</sup> Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist,

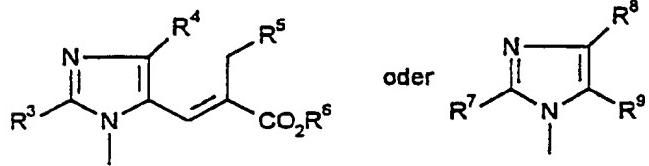
und deren Salze und Semisalze.

40

45

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



50

55

steht, worin

R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Chlor bedeutet,

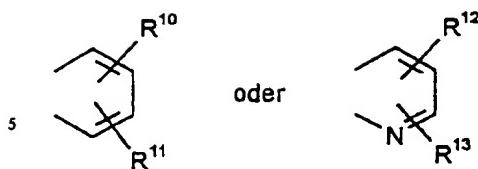
R<sup>5</sup> Cyclopentyl, Cyclohexyl, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

60

65



bilden, worin  
 10 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Methyl oder Ethyl bedeuten,  
 R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,  
 A für ein über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl oder Pyrrolidinyl steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel —CO—R<sup>15</sup> substituiert sind, worin  
 15 R<sup>15</sup> Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist,  
 und deren Salze und Semisalze.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirk-spektrum.

Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlag-anfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen.

Die Erfahrung betrifft außerdem neue Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazopyridine, die im folgenden aufge-führt werden:

N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-Natrium-salz,  
 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-semi-Cal-ciumsalz,  
 30 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-(2-me-thoxy)-ethylester,  
 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-(pyrid-4-yl)-methylester,  
 35 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin.

Die erfundungsgemäßen Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfahrung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindsulfonsäure, Essig-säure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfundungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, entweder als Enantiomere oder als Diastereomere existieren. Die Erfahrung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und die neuen Verbindungen können nach publizierten Methoden [vgl. hierzu DOS 42 06041.9, DOS 42 06 042.7, DOS 42 06043.5] hergestellt werden.

Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlag-anfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen.

Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln,

wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

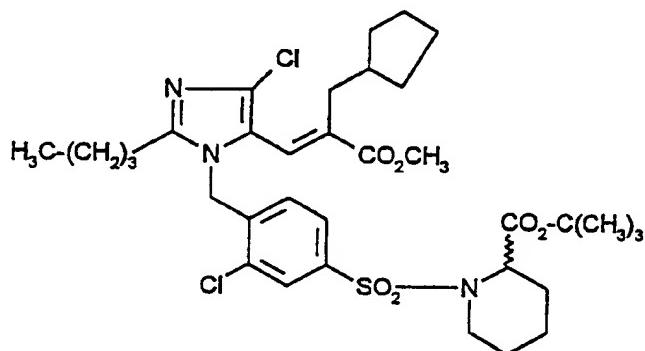
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

rac-4-[(2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-methoxycarbonylpropenyl)imidazoly]methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-tert-butoxycarbonyl)piperidinid

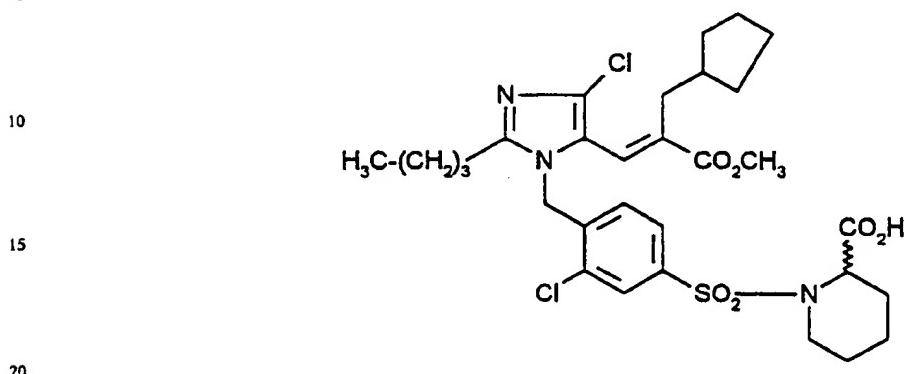


375 mg (2,4 mmol) 3-Cyclopentylpropioncarbonsäuremethylester werden zu einer Lösung von 2,56 mmol Lithiumdiisopropylamid [bereitet in situ aus 357 µl (2,56 mmol) N,N-Diisopropylamin in 6,6 ml THF und 1,5 ml (2,88 mmol) einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan] in 8,1 ml Lösemittel bei -78°C gegeben und für 30 min nachgerührt. Anschließend werden 900 mg (1,6 mmol) rac-4-[(2-Butyl-4-chlor-5-formylimidazoly)methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-tert-butoxycarbonyl)-piperidinid gelöst in 6,6 ml THF bei dieser Temperatur zugegeben und danach wird 1 h bei 0°C nachgerührt. Zu der entstehenden Reaktionsmischung gibt man bei 0°C eine Lösung aus 163 µl (1,75 mmol) Acetanhydrid und 444 µl (3,19 mmol) Triethylamin in 0,5 ml Dichlormethan und läßt 2,5 h bei 20°C nachröhren. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 20 ml H<sub>2</sub>O versetzt und zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 30 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 30 ml) ausgeschüttelt, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösemittel befreit. Man erhält 1,35 g eines Rohproduktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. Man nimmt das Rohprodukt in 17 ml Toluol auf, versetzt mit 666 mg (4,4 mol) DBU und röhrt 8 h bei 95°C. Nach dem Abkühlen wird mit 400 ml Toluol verdünnt und mit 1N HCl (2 x 100 ml) und anschließend mit gesättigter NaCl (1 x 100 ml) ausgeschüttelt, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt (1,21 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (50 µ, Dichlormethan/Essigester 20 : 1 – 15 : 1) gereinigt. Man erhält 341 mg (29,5% der Theorie). R<sub>f</sub> = 0,80 (Methylenchlorid/Essigester 10 : 1).

## Beispiel 2

rac-4-[2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-methoxycarbonylprop-1-enyl)imidazolyl]methyl]-3-chlor-benzolsulfonyl-N-(22-carboxy)-piperidinid

5



10

15

20

270 mg (0,41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure bei 0°C versetzt. Man führt 5 h bei 20°C nach, zieht alles Flüchtige im Vakuum ab und erhält 25 322 mg eines Rohproduktes, das in 200 ml Ether aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen (4 × 50 ml) und getrocknet wird (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Lösemittels erhält man 229 mg (87%; 25,9% über alle Stufen) der Titelverbindung.

R<sub>f</sub> = 0,66 (Toluol/Essigester/Essigsäure 20 : 20 : 1).

30

## Beispiel 3

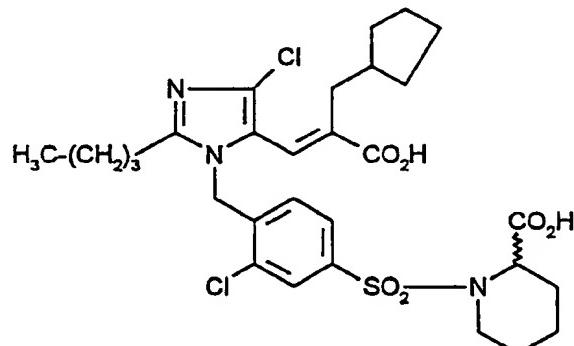
rac-4-[2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-carboxyprop-1-enyl)imidazolyl]methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-carboxy)piperidinid

35

40

45

50



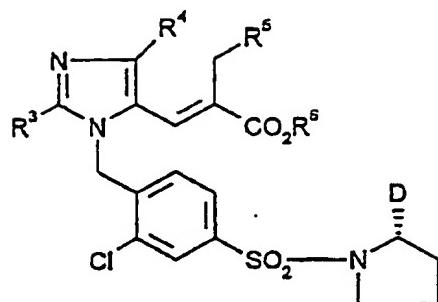
160 mg (0,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in einer Mischung aus 1 ml THF, 1 ml H<sub>2</sub>O und 50 µl Methanol gelöst und mit 64 mg (1,5 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Man führt 10 h bei 20°C nach, zieht alles Flüchtige ab und nimmt den Rückstand in 20 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml Essigester auf. Man säuert mit Essigsäure an (pH = 3), trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase noch einmal mit 40 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden achtmal mit je 20 ml H<sub>2</sub>O, anschließend einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man erhält 154 mg (99%, 25% über alle Stufen) der Titelverbindung.

In Analogie zu den Vorschriften der Verbindungen aus den Beispielen 1–3 werden die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

60

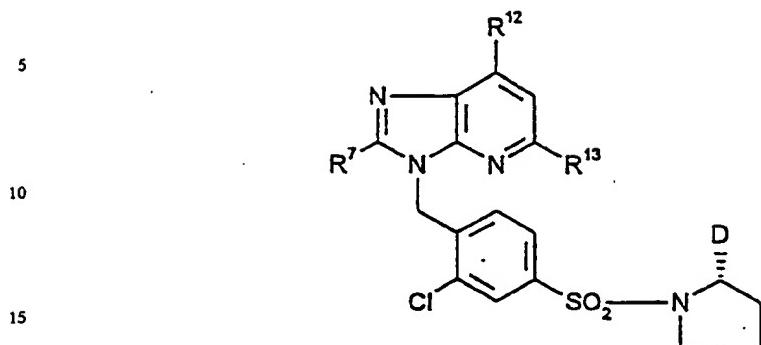
65

Tabelle 1



Bsp.-Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D / Salz
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl		H	CO <sub>2</sub> H
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
10	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>

Tabelle 2



20

Bsp.-Nr.	R <sup>7</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	D / Salz
11	△	-CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
12	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
13	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
14	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
16	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
17	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup>

40

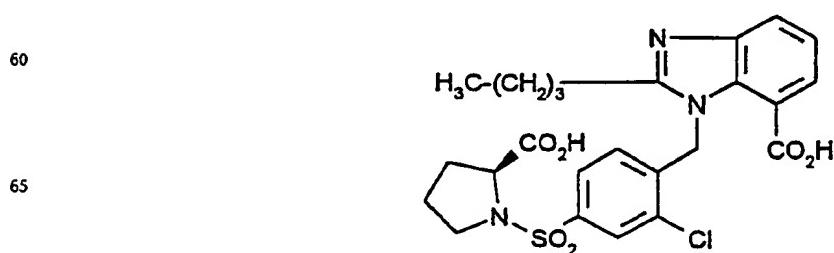
45

50

## Beispiel 19

55

N-[4-[2-Butyl-4-carboxy-benz[d]imidazol-3-yl]-methyl-3-chlor-benzolsulfonyl]-S-prolin



205 mg (0,38 mmol) (S)-2-Butyl-1-[3-chlor-1-(N-2'-carboxy-pyrrolidinyl)-sulfonyl-7-methoxycarbonylbenz[d]imidazol wurden in eine Mischung aus 2 ml THF, 2 ml H<sub>2</sub>O und 0,5 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 97 mg (2,3 mmol) LiOH rührte man 4 h bei RT nach. Man zog alles Flüchtige ab, nahm den Rückstand in H<sub>2</sub>O auf und extrahierte dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeengt. Man erhielt 176 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung.  
R<sub>1</sub>=0,12 (Toluol/EE/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 20 : 1).

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die neuen Verbindungen aus der Tabelle 3 hergestellt:

Tabelle 3

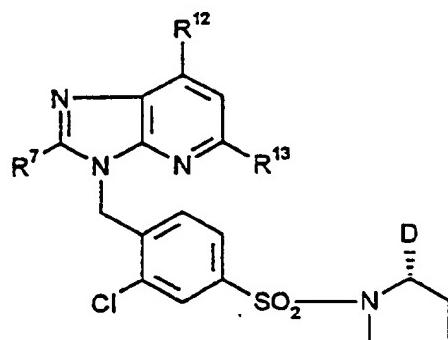
5

10

15

20

25



Bsp.-Nr.	R <sup>7</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	D / Salz
20	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
21	△-I <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub> I <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub> I <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> I <sub>2</sub> Ca <sup>2+</sup>
22	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
23	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -pyridin-2-yl
24	△	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub>

30

35

40

45

50

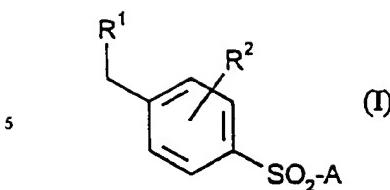
55

## Patentansprüche

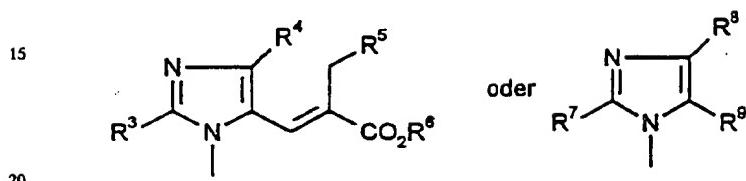
1. Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen der allgemeinen Formel (I)

60

65



10 in welcher  
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



steht, worin

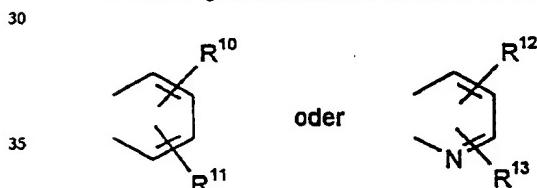
R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R<sup>5</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

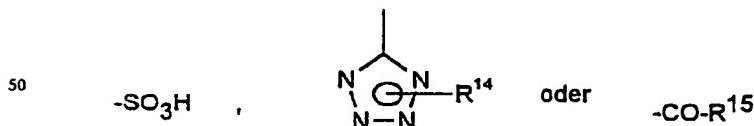


bilden, worin

40 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,

45 A für einen über das Stickstoffatom gebundenen 3 bis 8gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit bis zu 2 weiteren Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



55 substituiert ist, worin

R<sup>14</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl bedeutet, und

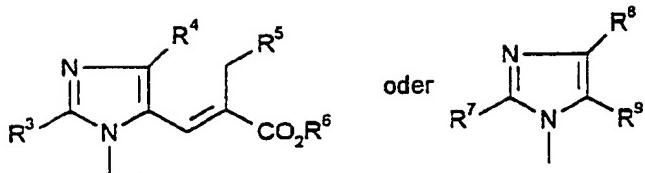
R<sup>15</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, oder Hydroxy, Phenoxy oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet, worin

60 R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

und deren Salze und Semisalze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Galukom.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) handelt, in welcher

65 R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

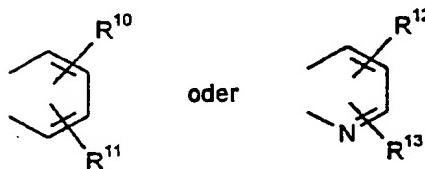


5

steht, worin

 $R^3$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten, $R^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet, $R^5$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert ist, $R^6$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, $R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel

10



15

20

25

bilden, worin

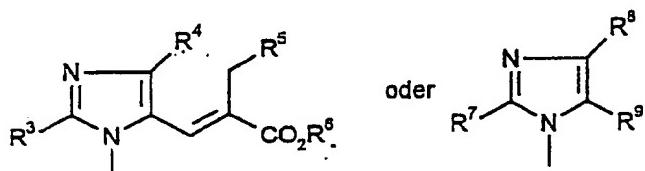
 $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxykarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, $R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,A für über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel  $-CO-R^{15}$  substituiert sind, worin $R^{15}$  Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist,

und deren Salze und Semisalze.

30

35

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich um Verbindungen der Formel (I) handelt, in welcher

 $R^1$  für einen Rest der Formel

40

45

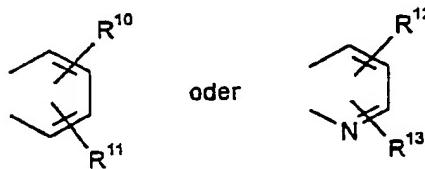
steht, worin

 $R^3$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

50

 $R^4$  Wasserstoff oder Chlor bedeutet, $R^5$  Cyclopentyl, Cyclohexyl, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist, $R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

55

 $R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel

60

65

bilden, worin

 $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Methyl oder Ethyl bedeuten, $R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für ein über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl oder Pyrrolidinyl steht, die gegebenenfalls durch

einen Rest der Formel  $-CO-R^{15}$  substituiert sind, worin  
R<sup>15</sup> Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist,  
und deren Salze und Semisalze.

5 4. Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen nach  
den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von diabetischer Retinopathie  
und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

AN 1996-194733 ZCPLUS

DN 124-261043

**TI** Preparation of sulfonylbenzyl-substituted imidazoles, imidazopyridines, and benzimidazoles for treatment of ocular disorders

IN Huebsch, Walter; Dressel, Juergen; Fey, Peter; Hanko, Rudolf; Kraemer, Thomas; Mueller, Ulrich; Mueller-Gliemann, Matthias; Beuck, Martin; Kazda, Stanislav; et al.

PA Bayer A.-G., Germany

SO Ger. Offen., 12 pp.

CODEN: GWXXBX

PI DE4425950 A1 960125

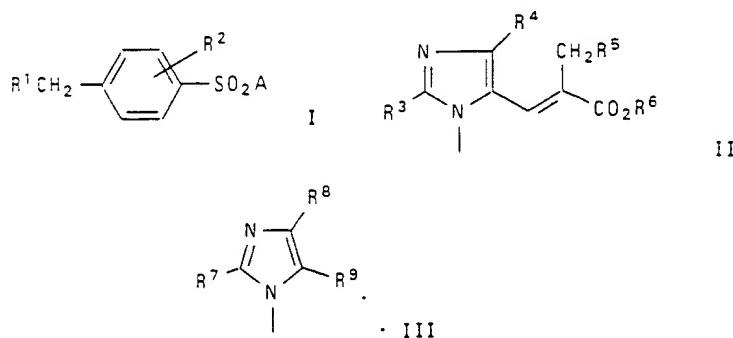
AT 94DE-4425950 940721

BT Patent

## I A German

OS MABPAT 124:261043

GI



AB Title compds. [I; R<sup>1</sup> = II, III; R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> = H, halo; R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> = C<sub>≤8</sub> alkyl, C<sub>3-6</sub> cycloalkyl; R<sup>5</sup> = C<sub>3-6</sub> cycloalkyl, thienyl, C<sub>≤5</sub> alkyl, (halo)phenyl; R<sup>6</sup> = H, C<sub>1-4</sub> alkyl; R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> complete a (substituted) benzene or pyridine ring; A = N-contg. 3-8-membered heterocycle attached by the N atom] and their salts are prep'd. for use in treatment of glaucoma and diabetic retinopathy and for improving the circulation of the intraocular fluid. Thus, Me 3-cyclopentylpropionate was condensed with racemic 4-[{(2-butyl-4-chloro-5-formylimidazol-1-yl)methyl]-3-chlorobenzenesulfonyl 2-(tert-butoxycarbonyl)piperidide to produce I [R<sup>1</sup> = II, R<sup>2</sup> = 3-Cl, R<sup>3</sup> = Bu, R<sup>4</sup> = Cl, R<sup>5</sup> = cyclopentyl, R<sup>6</sup> = Me, A = 2-(tert-butoxycarbonyl)piperidino] in 29.5% yield.

IT 174828-82-1P

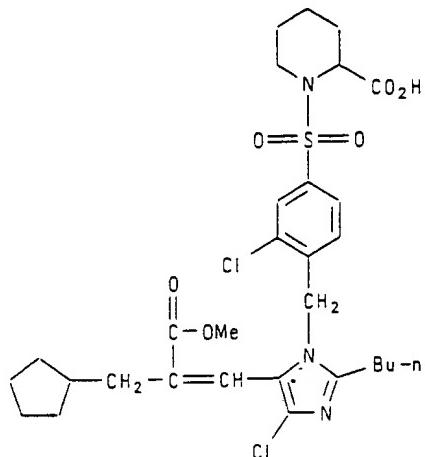
(prepn. of sulfonylbenzyl-substituted imidazoles, imidazopyridines, and benzimidazoles for treatment of ocular disorders) - -

RN 174828-82-1 ZC API US

RN 174828-82-1 ZCPLUS

CN 2-Piperidinocarboxylic acid,

1-[{4-[[2-butyl-4-chloro-5-[2-(cyclopentylmethyl)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]-1H-imidazol-1-yl]-methyl]-3-chlorophenyl]sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 162326-39-8P 174828-83-2P

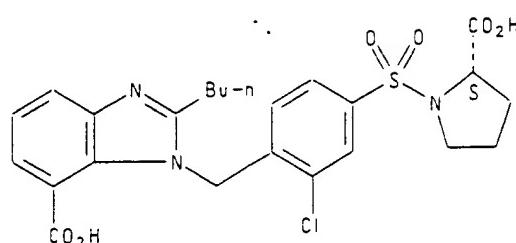
(prepn. of sulfonylbenzyl-substituted imidazoles, imidazopyridines, and benzimidazoles for treatment of ocular disorders)

RN 162326-39-8 ZCPLUS

CN 1H-Benzimidazole-7-carboxylic acid,

2-butyl-1-[{4-[(2-carboxy-1-pyrrolidinyl)sulfonyl]-2-chlorophenyl}methyl]-, (S)- (9CI) (CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

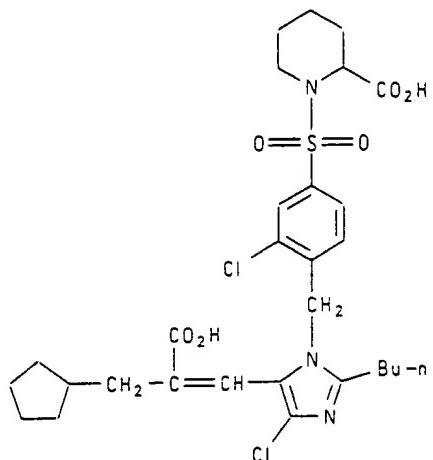


RN 174828-83-2 ZCPLUS

CN 2-Piperidinocarboxylic acid,

1-[{4-[[2-butyl-5-(2-carboxy-3-cyclopentyl-1-propenyl)-4-chloro-1H-imidazol-1-yl]methyl]-3-chlorophenyl]sulfonyl]- (9CI) (CA INDEX NAME)

RN 174828-83-2 ZCPLUS



IT 162326-38-7

(prepn. of sulfonylbenzyl-substituted imidazoles, imidazopyridines, and benzimidazoles for treatment of ocular disorders)

RN 162326-38-7 ZCPLUS

CN 1*H*-Benzimidazole-7-carboxylic acid,

2-butyl-1-[[4-[(2-carboxy-1-pyrrolidinyl)sulfonyl]-2-chlorophenyl]methyl]-, 7-methyl ester, (*S*)- (9CI)  
(CA INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

